



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Patentschrift**  
⑩ **DE 36 45 147 C 2**

⑤ Int. Cl. 7:  
**A 61 K 7/18**

⑳ Aktenzeichen: P 36 45 147.9-43  
㉑ Anmeldetag: 29. 8. 1986  
㉒ Offenlegungstag: 26. 3. 1987  
㉓ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 9. 11. 2000

**DE 36 45 147 C 2**

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑭ Unionspriorität: 06/775,851 13. 09. 1985 US 842 101 20. 03. 1986 US	⑥② Teil aus: P 36 29 504.3
⑦③ Patentinhaber: Colgate-Palmolive Co., New York, N.Y., US	⑦② Erfinder: Gaffar, Abdul, Princeton, N.J., US; Polefka, Thomas G., Somerset, N.J., US; Ferlauto, Robert J. jun., Edison, N.J., US; Crisafulli, Rosemarie M., East Windsor, N.J., US
⑦④ Vertreter: Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg	⑥⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften: US 45 15 772

⑤④ **Zahnpflegemittel**

- ⑤⑦ Zahnpflegemittel in Form einer Zahnpasta, eines Zahngels, eines Zahnpulvers, einer Zahntablette, eines Kaugummis oder einer Lutschtablette, mit einem Gehalt eines oral verträglichen Trägers und einer Zahnstein verhindernden Komponente, dadurch gekennzeichnet, daß es
- A) etwa 4,3 bis 7 Gew.-% Alkalipyrophosphat, welches, bezogen auf das Gewicht des Zahnpflegemittels, mindestens 4,3 Gew.-% Tetrakaliumpyrophosphat alleine oder in Mischungen mit bis zu 2,7 Gew.-% Tetranatriumpyrophosphat und
- B) eine Fluorid liefernde Verbindung in einer solchen Menge, die etwa 25 bis 5000 ppm Fluoridionen zur Verfügung stellt, enthält.

**DE 36 45 147 C 2**

Die Erfindung betrifft ein Zahnpflegemittel in Form einer Zahnpasta, eines Zahngels, Zahnpulvers, einer Zahntablette, eines Kaugummis oder einer Lutschtablette mit einem Gehalt eines oral verträglichen Trägers und einer Zahnstein ver-  
hindernden Komponente gemäß den Patentansprüchen.

Zahnstein ist eine harte mineralische Ablagerung auf den Zähnen, dessen schnelle Ablagerung durch regelmäßiges  
Zähneputzen zwar verhindert wird, jedoch nicht zur Entfernung aller Zahnsteinablagerungen am Zahn ausreicht. Zahn-  
stein bildet sich durch Ablagerung von Calciumphosphatkristallen auf den Häutchen und der extracellulären Matrix von  
Zahnbelag und entwickelt sich zu hinreichend eng miteinander verbundenen Aggregaten, die sich nicht mehr deformie-  
ren lassen. Es bestehen verschiedene Auffassungen über das Entstehen des kristallinen als Hydroxylapatit (HAP) anzu-  
sprechenden Zahnbelages aus Calcium und, Orthophosphat. Jedoch wird allgemein angenommen, daß bei höheren Sätti-  
gungen d. h. oberhalb der kritischen Sättigungsgrenze der Vorläufer des kristallinen HAP ein amorphes oder mikrokri-  
stallines Calciumphosphat ist. Dieses mit dem Hydroxylapatit verwandte amorphe Calciumphosphat unterscheidet sich  
dennoch in seiner Atomstruktur, in der Morphologie der Teilchen und stoechiometrisch voneinander. Die Röntgen-Bre-  
chungsmuster von amorphem Calciumphosphat zeigen breite Peaks, die für amorphe Produkte typisch sind, und nicht die  
breiten Bereiche geordneter Atome, wie sie für alle kristallinen Materialien einschließlich HAP typisch sind. Daraus er-  
gibt sich, daß Verbindungen, die wirksam das Kristallwachstum von HAP stören als Zahnstein verhindernde Komponen-  
ten wirksam sein können.

Untersuchungen haben gezeigt, daß ein erkennbarer Zusammenhang zwischen der Fähigkeit einer Verbindung zur  
Verhinderung eines HAP-Kristallwachstums in vitro und der Fähigkeit zur Verhinderung einer Kalkausbildung in vivo  
bestehen, vorausgesetzt, daß eine derartige Verbindung im Zahnbelag, im Speichel und in dessen Bestandteilen stabil ist.

Aus dem Stand der Technik ist zu entnehmen, daß lösliche Pyrophosphate zur Verringerung der Zahnsteinbildung ver-  
wendet werden können; beispielsweise bezieht sich die US-PS 4 515 772 auf verschiedene Literaturstellen, die Mund-  
pflegemittel mit einem Gehalt an löslichen Pyrophosphatsalzen offenbart, einschließlich eines Artikels von Draus et al in  
Arch. Oral. Biol., 15, 893-896 (1970), in dem die Wirksamkeit derartiger Salze gegen Zahnstein in vitro und die mög-  
liche Inhibierung von Pyrophosphat durch Pyrophosphatase-Enzyme offenbart wird.

Es ist bekannt, daß Speichel saure Phosphatase, alkalische Phosphatase und Pyrophosphatase als Enzyme enthält.  
Es wird ausgegangen davon, daß jedes dieser drei Enzyme die Pyrophosphate als Inhibitor einer HAP- oder Zahnstein-  
bildung nachteilig beeinflussen kann, woraus anzunehmen ist, daß eine Zahnstein verhindernde und Pyrophosphat ent-  
haltende Zahnpflegemittelzusammensetzung die störende Aktivität aller dieser drei Speichelenzyme hindern verringern  
oder beseitigen könnte.

Die Zusammensetzungen gemäß US-PS 4 515 772 sind auf einen pH-Wert-Bereich von 6,0 bis 10,0 beschränkt und  
enthalten ein Fluorid und entweder nur lösliches Dialkaliumpyrophosphat oder in Mischungen mit Tetraalkaliumpyrophosphaten,  
aber nicht mehr als 4,0 Gew.-% Tetraalkaliumpyrophosphat,  $K_4P_2O_7$ . Es findet sich kein Hinweis und schon gar keine  
Offenbarung über die Wirksamkeit dieser Fluorid/Pyrophosphat-Zusammensetzung in vivo oder im Speichel.

Die Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, ein verbessertes Mundpflegemittel zu schaffen, das ein Pyrophosphatsalz  
oder eine Mischung dieser als wesentliche Komponente zur Verhinderung von Zahnstein enthält, wobei diese Zusam-  
mensetzung ein oder mehrere Inhibitoren gegen eine enzymatische Hydrolyse dieser Komponenten im Speichel enthält.  
Ferner ist es Aufgabe der Erfindung, eine derartige Zahnpflegemittelzusammensetzung vorzuschlagen, die innerhalb ei-  
nes relativen breiten pH-Bereiches und/oder mit kosmetisch verbessernden Eigenschaften wirksam ist, und die letztlich  
die Zahnoberfläche oder den Zahnschmelz nicht wesentlich angreift und eine hinreichende oder ausreichende Antikaries-  
wirkung aufweist.

Zur Lösung dieser Aufgabe wird daher ein Zahnpflegemittel der eingangs geschilderten Art vorgeschlagen, welches  
gemäß Kennzeichen des Hauptanspruches zusammengesetzt ist, wobei besondere Ausführungsformen in den Unteran-  
sprüchen aufgeführt sind.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß im Gegensatz zu früheren Erkenntnissen, wonach Zahnpflegemittel mit ei-  
nem Gehalt an nur Tetranatriumpyrophosphat als Zahnstein verhinderndes Mittel griesförmige Konsistenz hatten und die  
festen griesigen Teilchen aus ungelöstem  $Na_4P_2O_7$  bestanden, die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mindestens  
teilweise auf der Feststellung beruhen, daß Fluoridionen eine Hydrolyse von Pyrophosphat durch saure Phosphatase und  
Pyrophosphatase-Enzyme inhibieren, und daß die synthetischen anionischen polymeren Polycarboxylatsalze eine Hy-  
drolyse der Pyrophosphate durch alkalische Phosphatase inhibieren, und daß das Auftreten griesiger Teilchen in den  
Zahnpflegemitteln verhindert werden kann, indem man einen vorherrschenden Anteil an Pyrophosphat in Form des Te-  
trakaliumsalzes vorsieht.

Es wird angenommen, daß die erfindungsgemäße Zahnstein verhindernde Zusammensetzung vermutlich darauf be-  
ruht, daß die Hinderung der Zahnteinausbildung mit einem Anstieg der Aktivierungsenergieschranke verbunden ist und  
damit die Transformation des als Ausgangsprodukt vorhandenen amorphen Calciumphosphat zu HAP inhibiert.

An sich sind synthetische anionische polymere Polycarboxylate und deren Komplexe mit verschiedenen kationischen  
Germiciden, Zink und Magnesium als Zahnstein verhindernde Mittel z. B. aus US-PS 3 429 963, 4 152 420, 3 956 480,  
4 138 477 und 4 138 914 bekannt. Keine dieser Literaturstellen und auch nicht der Stand der Technik offenbart die Ver-  
wendung derartiger Polycarboxylate als solche zur Inhibierung einer speichelbedingten Hydrolyse von Pyrophosphaten  
als Zahnstein verhindernde Mittel, und schon gar nicht in Kombination mit einer Verbindung, die Fluoridionen liefert. Es  
ist davon auszugehen, daß die synthetischen anionischen polymeren Polycarboxylate gemäß Stand der Technik in den  
Zusammensetzungen gemäß Erfindung wirksam sind.

Die synthetischen anionischen polymeren Polycarboxylate werden gegebenenfalls aber auch vorzugsweise wie oben  
angegeben oft eingesetzt, und zwar in Form ihrer freien Säure oder vorzugsweise als teilweise oder insbesondere als voll  
neutralisierte wasserlösliche Alkalisalze oder Ammoniumsalze. Bevorzugt sind Copolymere von Maleinsäureanhydrid  
oder -säure mit anderen polymerisierbaren ethylenisch ungesättigten Monomeren und vorzugsweise Methylphenylether  
(Methoxyethylen) mit einem Molekulargewicht von etwa 30000 bis etwa 1000000 in einem Verhältnis von 1 : 4 bis 4 : 1.

## DE 36 45 147 C 2

Diese Copolymere sind beispielsweise mit einem Molekulargewicht von 500000 als Gantrez AN<sup>®</sup> 139 oder mit einem Molekulargewicht von 250000 als Gantrez AN<sup>®</sup> 119 und auch insbesondere mit einem Molekulargewicht von 10000 als Produkt S-97 in pharmazeutischer Qualität von der GAF Corporation erhältlich. Diese Produkte werden als synthetische Verbindungen bezeichnet, um bekannte Verdickungsmittel oder Gelierungsmittel auszuschließen, die Carboxymethylzellulose und andere Zellosederivate oder natürliche Gummie enthalten.

Andere einsetzbare polymere Polycarboxylate sind in der US-PS 3 956 180 offenbart, wie Copolymere von Maleinsäureanhydrid mit Ethylacrylat, Hydroxyethylmethacrylat, N-Vinyl-2-pyrrolidon oder Ethylen (Monsanto EMA Nr. 1103, Molekulargewicht 10000 und EMA Nr. 61) und Copolymere von Acrylsäure mit Methyl- oder Hydroxyethylmethacrylat, Methyl- oder Ethylacrylat, Isobutylvinylether oder N-Vinyl-2-pyrrolidon im Verhältnis von 1 : 1.

Weitere geeignete polymere Polycarboxylate gemäß US-PS 4 138 477 und 4 183 914 sind Copolymere von Maleinsäureanhydrid mit Styrol, Isobutyl- oder Ethylvinylether, Polyacrylsäure, Polyitaconsäure und Polymaleinsäuren und Sulfoacryl-Oligomere mit einem Molekulargewicht bis herab zu 1000 (die als Uniroyal ND-2<sup>®</sup> erhältlich sind).

Im allgemeinen sind polymerisierte olefinisch oder ethylenisch ungesättigte Carbonsäuren geeignet, die eine olefinische aktivierte Kohlenstoff-Kohlenstoff Doppelbindung und mindestens eine Carboxylgruppe enthalten, nämlich eine Säure, die eine olefinische Doppelbindung enthält, die bei der Polymerisation zur Verfügung steht, und zwar wegen ihrer Anwesenheit in dem monomeren Molekül entweder in der  $\alpha$ - $\beta$ -Stellung gegenüber dem Carboxylrest oder als Teil einer endständigen Ethylengruppe. Beispiele derartiger Säuren sind Acryl-, Methacryl-, Ethacryl-,  $\alpha$ -Chloracryl-, Croton-,  $\beta$ -Acryloxypropion-, Sorbin-,  $\alpha$ -Chlorsorbin-, Cinnamon-,  $\beta$ -Styrylacryl-, Mucon-, Itacon-, Citracon-, Mesacon-, Glutacon-, Aconit-,  $\alpha$ -Phenylacryl-, 2-Benzylacryl-, 2-Cyclohexylacryl-, Angelic-, Umbellic-, Fumar-, Maleinsäure und deren Anhydride. Andere olefinische Monomere, die mit diesen Carbonsäure-Monomeren copolymerisierbar sind, sind unter anderem Vinylacetat, Vinylchlorid oder Dimethylmaleat. Die Copolymere enthalten hinreichend Carbonsäuresalzgruppen, um eine Wasserlöslichkeit zu ermöglichen.

Ferner sind bei den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen die sogenannten Carboxyvinylpolymere geeignet, wie sie als Zahnpastabestandteile in den US-PS'en 3 980 767, 3 935 306, 3 919 409, 3 911 904 und 3 711 604 offenbart sind. Dieses sind handelsübliche Produkte, die (als Carbopol<sup>®</sup> 934, 940 und 941) von B. F. Goodrich vertrieben) im wesentlichen aus einem colloidalen wasserlöslichen Polymeren von Polyacrylsäure bestehen, das mit etwa 0,75 bis etwa 2,0 Gew.-% Polyallylsucrose oder Polyallylpentaerythrit als Vernetzungsmittel vernetzt wurde.

Die synthetischen anionischen polymeren Polycarboxylate sind im wesentlichen Kohlenwasserstoffe, die vorzugsweise Halogen oder einen sauerstoffhaltigen Substituenten enthalten und Bindungen aufweisen, wie beispielsweise Ester, Ether und OH-Reste und die, sofern vorhanden, im allgemeinen bei den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in Mengen von 0,05 bis 3 und vorzugsweise von 0,05 bis 2 und insbesondere von 0,1 bis 2 Gew.-% verwendet werden. Anteile in den höheren Bereichen werden in der Regel bei Zahnpflegemitteln eingesetzt, die ein dentales Reibmittel oder Putzmittel enthalten und zum Zähneputzen verwendet werden, wie beispielsweise Zahnpasten oder Zahncreme, Zahngel, Zahnpulver und Tabletten. Größere Mengen außerhalb dieser Bereiche können zum Verdicken oder zum Gelieren verwendet werden.

Die polymeren Carboxylate sind wirksame Inhibitoren von alkalischen Phosphatase-Enzymen. Da diese Enzyme bei einem pH-Wert von 7,0 oder niedriger nur eine geringe Aktivität für die Hydrolyse der Phosphate zeigen, kann die polymere Polycarboxylat-Komponente, sofern gewünscht, bei den Zahnpflegemitteln entfallen, die so aufgebaut sind, daß sie bei einem pH-Wert von 7,0 oder niedriger wirksam sind. Das Weglassen verringert jedoch natürlich die Vielseitigkeit und Wirksamkeit der vorliegenden Zahnpflegemittel in dem breiten pH-Wert-Bereich von 4,5 bis 10.

Als Lieferant der Fluoridionen oder der Fluorverbindungen, die gemäß Erfindung als wesentliche Komponente zur Inhibierung der sauren Phosphatase und Pyrophosphatase-Enzyme dienen, werden die bei der Kariesbekämpfung bekannten Verbindungen verwendet, die auch als solche bei den erfindungsgemäßen Mundpflegemitteln wirken. Diese Verbindungen können gering oder vollständig wasserlöslich sein und besitzen die Fähigkeit, Fluoridionen in Wasser ohne unerwünschte Reaktionen mit anderen Verbindungen der Zahnpflegemittel freizusetzen. Hierzu gehören anorganische Fluoridsalze wie lösliche Alkali- und Erdalkalisalze wie beispielsweise Natriumfluorid, Kaliumfluorid, Ammoniumfluorid, Calciumfluorid, Kupferfluorid wie Kupfer(I)-fluorid, Zinkfluorid, Bariumfluorid, Natriumfluorsilikat, Ammoniumfluorsilikat, Natriumfluor-zirkonat, Natriummonofluorophosphat, Aluminiummono- und -difluorophosphat und fluoridierte Natriumcalciumpyrophosphate. Alkali- und Zinnfluoride, wie Natriumfluorid und Zinn(II)-fluorid, sowie Natriummonofluorophosphat und deren Mischungen werden bevorzugt.

Die Menge der Fluor liefernden Verbindung hängt in gewisser Weise von der Art der Verbindung, ihrer Löslichkeit und der Art des Mundpflegemittels ab; sie muß in einer nicht-toxischen Menge vorliegen, allgemein in einer Menge von 0,05 bis 3,0 Gew.-% bezogen auf die Zusammensetzung. Bei einer Mundpflegezubereitung wie beispielsweise einem Zahngel einer Zahnpasta oder einem Zahncreme, einem Zahnpulver oder einer Zahntablette ist die Menge der entsprechenden Verbindung so bemessen, daß sie bis zu 5000 ppm Fluorionen bezogen auf das Gewicht der Zubereitung zur Verfügung stellt. Jede geeignete Mindestmenge an einer derartigen Verbindung kann verwendet werden, jedoch wird vorzugsweise soviel der Fluorverbindung verwendet, daß 300 bis 2000 ppm und insbesondere 800 bis 1500 ppm Fluoridionen zur Verfügung gestellt werden.

Bei Verwendung von Alkalifluoriden und Zinn(II)-fluorid ist diese Komponente gewöhnlich in Mengen von bis zu 2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mundpflegemittels, vorhanden und liegt vorzugsweise im Bereich von 0,05 bis 1 Gew.-%. Bei Natriummonofluorophosphat liegt diese Verbindung in einer Menge von 0,1 bis 3 und vorzugsweise in einer Menge von 0,76 Gew.-% vor.

Bei anderen Mundpflegemitteln wie Lutschtabletten und Kaugummi ist die fluorliefernde Verbindung gewöhnlich in solchen Mengen vorhanden, daß bis zu 500 ppm und vorzugsweise 25 bis 300 ppm, bezogen auf das Gewicht des Fluoridions, freigesetzt werden. Im allgemeinen sind 0,005 bis 1,0 Gew.-% der Verbindung vorhanden.

Die erfindungsgemäßen Mundpflegemittel ergeben die gewünschte zahnsteinverhindernde Wirkung, indem man 4,3 bis 7 Gew.-% Tetraalkaliumpyrophosphat alleine oder mit bis zu 2,7 Gew.-% Tetranatriumpyrophosphat zusetzt. Bevorzugte Gewichtsverhältnisse von Tetraalkaliumsalz zu Tetranatriumsalz liegen im Bereich von 4,3 : 2,7 bis 6 : 1 und insbe-

sondere bei 4,5 : 1,5. Im Gegensatz zu der Lehre gemäß US-PS 4 515 772 ist es wesentlich, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen starke und akzeptierbare zahnsteinverhindernde und verbesserte kosmetische Eigenschaften haben, wenn sie mehr als 4,0 Gew.-% an Tetrakaliumpyrophosphat enthalten und keine Dialkaliumpyrophosphate aufweisen, wenngleich geringe Mengen dieser, wie 0,1 bis 0,4 Gew.-% oder 1,0 Gew.-% gegebenenfalls vorhanden sein können.

Der pH-Wert der Zahnpflegemittel gemäß Erfindung liegt im allgemeinen im Bereich von 4,5 bis 10 und gewöhnlich bei 5,5 bis 9. Vorzugsweise liegt der pH-Wert in einem Bereich von 6 bis 8,0. Es ist anzumerken, daß die erfindungsgemäßen Mundpflegemittel in diesen pH-Wert-Bereichen oral eingesetzt werden können, ohne daß sie im wesentlichen decalifizierend wirken oder auf andere Weise den Zahnschmelz angreifen. Der pH-Wert kann mit einer Säure wie beispielsweise Zitronensäure oder Benzoesäure oder mit einer Base wie beispielsweise mit Natriumhydroxid eingestellt oder abgepuffert werden, wie beispielsweise mit Natriumcitrat, -benzoat, -carbonat oder -bicarbonat, Dinatriumhydrogenphosphat oder Natriumdihydrogenphosphat.

Das Mundpflegemittel kann im wesentlichen fest oder pastenförmig sein, wie bei einem Zahnpulver, in einer Zahntablette oder bei einer Zahnpasta oder einem Zahngel. Die Trägerstoffe dieser festen oder pastösen Zahnpflegemittel enthalten gewöhnlich ein oral- oder dentalverträgliches Poliermittel, das beim Zähnebürsten wirkt. Beispiele für derartige Poliermittel sind wasserunlösliches Natriummetaphosphat, Kaliummetaphosphat, Tricalciumphosphat, Calciumphosphat-Dihydrat, wasserfreies Dicalciumphosphat, Calciumpyrophosphat, Magnesiumorthophosphat, Trimagnesiumphosphat, Calciumcarbonat, Aluminiumsilikat, Zirkonsilikat, Kieselsäure, Bentonit und deren Mischungen. Andere geeignete Poliermittel oder Putzkörper sind teilchenförmige wärmehärtbare Harze gemäß US-PS 4 070 510 wie Melamin-, Phenol- und Harnstoff-Formaldehyd-Harze und vernetzte Polyeoxide und Polyester. Bevorzugte Poliermittel sind kristalline Kieselsäure mit einer Teilchengröße bis zu 5 µm, einer mittleren Teilchengröße bis zu 1,1 µm und einer Oberfläche bis zu 50 000 cm<sup>2</sup>/g, Kieselgele oder kolloidale Kieselsäure und komplexe amorphe Alkalialumosilikate.

Wenn optisch klare Gele verwendet werden, werden als Poliermittel kolloidale Kieselsäure (SYLOID<sup>®</sup>-Handelsprodukte wie Syloid<sup>®</sup> 72 und Syloid<sup>®</sup> 74 oder SANTOCEL<sup>®</sup>-Produkte wie Santocel<sup>®</sup> 100) und Alkalialumosilikatkomplexe bevorzugt, da deren Brechungsindices nah an dem Brechungsindex des Systems aus Geliermittel und flüssiger Phase einschließlich Wasser und/oder Feuchthaltemittel liegen.

Zahlreiche der sogenannten wasserunlöslichen Poliermittel sind anionisch und enthalten kleine Mengen an löslichen Bestandteilen. So kann beispielsweise unlösliches Natriummetaphosphat auf beliebige Weise hergestellt werden, wie es in "Thorpe's Dictionary of Applied Chemistry", Bd. 9, 4. Aufl., S. 510-511 beschrieben ist. Beispiele für weitere geeignete unlösliche Natriummetaphosphate sind als Madrell'sches Salz und als Kurrol'sches Salz bekannt. Diese Metaphosphate zeigen nur eine geringe Löslichkeit in Wasser und werden demzufolge im allgemeinen als unlösliche Metaphosphate bezeichnet. Diese enthalten eine kleine Menge an löslichen Phosphaten als Verunreinigungen von gewöhnlich einigen Prozent bis zu 4 Gew.-%. Die Menge an löslichem Phosphat, die vermutlich lösliches Natriumtrimetaphosphat beim unlöslichen Metaphosphat ist, kann gegebenenfalls durch Waschen mit Wasser verringert oder ausgeschaltet werden. Das unlösliche Alkalimetaphosphat wird gewöhnlich in pulveriger Form in einer solchen Teilchengröße verwendet, daß nicht mehr als 1 Gew.-% des Materials größer als 37 µm ist.

Das Poliermaterial ist im allgemeinen in den festen oder pastösen Zusammensetzungen in Konzentrationen von 10 bis 99 Gew.-% vorhanden. Bei Zahnpasten oder Zahngelen liegt die Menge an Reibmittel vorzugsweise in einem Bereich von 10 bis 75 Gew.-% und bei Zahnpulver oder Zahntabletten in einem Bereich von 70 bis 99 Gew.-%.

Bei Zahnpasten kann der flüssige Träger Wasser und ein Feuchthaltemittel gewöhnlich in Mengen von 10 bis 90 Gew.-%, bezogen auf die Zusammensetzung, enthalten. Glycerin, Propylenglykol, Sorbit, Polypropylenglykol und/oder Polyethylenglykol z. B. mit einem Molekulargewicht von 400 bis 600 sind Beispiele für geeignete Feuchthaltemittel bzw. Träger; ferner sind flüssige Mischungen von Wasser, Glycerin und Sorbit von Vorteil. Bei klaren Zahngelen, bei denen der Refraktionsindex wesentlich ist, werden 3 bis 30 Gew.-% Wasser, 0 bis 80 Gew.-% Glycerin und 20 bis 80 Gew.-% Sorbit vorzugsweise eingesetzt.

Zahnpasten bzw. Zahncremes und Zahngel enthalten gewöhnlich ein natürliches oder synthetisches Verdickungs- oder Geliermittel in Mengen von 0,1 bis 10 und vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%. Ein geeignetes Verdickungsmittel ist synthetischer Hectorit, ein synthetischer, kolloidaler Magnesiumalkalisilikat-Ton, wie beispielsweise Laponite-Typen (wie sie von der Laporte Industries Limited als Type CP, SP 2002, D vertrieben werden), wobei Laponite D 58,00 Gew.-% SiO<sub>2</sub>, 25,40 Gew.-% MgO, 3,05 Gew.-% Na<sub>2</sub>O, 0,98 Gew.-% Li<sub>2</sub>O und etwas Wasser und Spurenmetalle enthält. Die absolute spezifische Dichte liegt bei 2,53; das Material hat eine Schlüddichte von 1,0 g/ml bei 8% Feuchtigkeit.

Andere geeignete Verdickungsmittel sind Irish Moos, Gum-Tragacanth, Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxyethylpropylzellulose, Hydroxybutylmethylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Hydroxyethylzellulose (Natrozol), Natriumcarboxymethylzellulose und kolloidale Kieselsäure (wie fein vermahlene Syloid<sup>®</sup> z. B. Type 244).

Die Zahnpasten, Zahncremes oder Zahngel können in üblichen zusammendrückbaren Tuben meist aus Aluminium, Blei oder Kunststoff, gegebenenfalls mit Innenkaschierung, oder in anderen Abgabebehältern oder druckbetätigten Behältern abgepackt werden. Die erfindungsgemäßen Zahnpflegemittel können mit organischen oberflächenaktiven Stoffen versetzt werden, um eine bessere prophylaktische Wirkung zu erzielen und eine gründliche und vollständige Dispersion des Zahnstein verhindernden Bestandteils in der Mundhöhle zu verbessern und die Zahnpflegemittel kosmetisch besser zu gestalten. Vorzugsweise sind die oberflächenaktiven Substanzen anionisch, nichtionisch oder ampholytisch, wobei vorzugsweise ein Tensid mit reinigenden Eigenschaften verwendet wird, das auch das Schäumen verbessert. Beispiele für anionische Tenside sind wasserlösliche Salze höherer Fettsäuremonoglyceridmonosulfate, wie das Natriumsalz des monosulfatierten Monoglycerids von hydrierten Kokosnussölfettsäuren, höhere Alkylsulfate wie Natriumlaurylsulfat, Alkylarylsulfonate, wie Natriumdodecylbenzolsulfonat, höhere Alkylsulfoacetate, höhere Fettsäureester von 1,2-Dihydroxypropan-sulfonat und die im wesentlichen gesättigten höheren aliphatischen Acylamide niederer aliphatischer Aminocarbonsäureverbindungen, die beispielsweise 12 bis 16 Kohlenstoffatome im Fettsäure-Alkyl- oder Acylrest enthalten, wie beispielsweise N-Lauroylsarcosin und die Natrium-, Kalium- und Ethanolaminsalze von N-Lauroyl-, N-Myristoyl- oder N-Palmitoylsarcosin, die im wesentlichen frei von Seifen oder ähnlichen höheren Fettsäureprodukten sein sollen. Der Einsatz dieser Sarcosinate in den erfindungsgemäßen Mundpflegemitteln ist besonders vorteilhaft, da diese

## DE 36 45 147 C 2

eine verlängerte und deutliche Wirkung hinsichtlich der Inhibierung einer Säurebildung in der Mundhöhle zeigen, und zwar aufgrund des Aufbrechens der Kohlenhydrate neben einer Verringerung der Löslichkeit des Zahnschmelzes in sauren Lösungen.

Beispiele von wasserlöslichen nichtionischen Tensiden sind Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit den verschiedensten reaktiven Wasserstoff enthaltenden Verbindungen, die mit diesen reagieren und dadurch lange hydrophobe Ketten haben, wie beispielsweise aliphatische Ketten mit 12 bis 20 Kohlenstoffatomen, wobei die Kondensationsprodukte (Bthoxamere) hydrophile Polyoxyethyleinheiten enthalten, wie Kondensationsprodukte von Poly(ethylenoxid) mit Fettsäuren, Fettalkoholen und Fettamiden, mehrwertigen Alkoholen, wie Sorbitanmonostearat und Polypropylenoxid (wie Pluronic®). Die erfindungsgemäßen Zahnpflegemittel können noch weitere Zusätze enthalten, wie Weißmachungs- 5 mittel, Konservierungsmittel, Silikone, Chlorophyllverbindungen, andere Zahnstein verhindernde Mittel und/oder Ammoniak enthaltende Verbindungen, wie Harnstoff, Diammoniumphosphat und deren Mischungen.

Diese Zusätze werden gegebenenfalls in solchen Mengen eingesetzt, daß sie die gewünschten Eigenschaften nicht wesentlich beeinträchtigen.

Ferner können übliche Aromastoffe und Süßungsmittel verwendet werden, wie beispielsweise Aromaöle auf Basis von Spearmint, Pfefferminz, Wintergrün, Sassafras, Klee, Salbei, Eukalyptus, Majoran, Zimt, Limone und Orange und Methylsalicylat. Geeignete Süßungsmittel sind u. a. Saccharose, Lactose, Maltose, Dextrose, Lävulose, Sorbit, Xylit, D-Tryptophan, Dihydrochalcone, Natriumcyclamat, Perillartin, Aspartylphenylalanin-methylester oder Saccharin. Die Aroma- und Süßungsmittel sind im allgemeinen in Mengen von etwa 0,1 bis 5 Gew.-% oder mehr vorhanden.

Die erfindungsgemäßen Mundpflegemittel wie Zahnpflegemittel mit einem Gehalt an den beschriebenen Pyrophosphaten und Enzyminhibitoren in einer Menge zur wirksamen Verhinderung einer Zahnsteinbildung werden vorzugsweise durch regelmäßiges Bürsten des Zahnschmelzes beispielsweise jeden zweiten oder dritten Tag oder vorzugsweise 1 bis 3 mal täglich bei einem pH-Wert von etwa 4,5 bis etwa 10 und im allgemeinen von etwa 5,5 bis 9 und vorzugsweise von etwa 6 bis 8 mindestens 2 bis 8 Wochen oder mehr verwendet, wobei nach jedem Bürsten mit Wasser gespült wird.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch in Pastillen oder Kaugummi oder anderen Produkten eingesetzt werden, indem man beispielsweise diese in eine warme Gum-Basis einrührt oder die Außenfläche einer Gum-Basis beschichtet, wobei als Gum-Basis Jeluton, Kautschuk, Latex oder Vinylharze verwendet werden, und zwar vorzugsweise mit üblichen Weichmachern oder Weichstellungsmitteln, Zucker oder anderen Süßungsmitteln oder Kohlehydraten wie Glycose oder Sorbit.

Das Trägermaterial bei einer Tablette oder einer Pastille ist ein nicht-cariogener fester wasserlöslicher mehrwertiger Alkohol wie Mannit, Xylit, Sorbit, Maltit, hydrierte Stärkehydrolysate, Lycasin, hydrierte Glukose, hydrierte Disaccharide und hydrierte Polysaccharide, die in einer Menge von etwa 90 bis 98 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, vorhanden sind. Der Polyalkoholträger kann teilweise oder völlig durch feste Salze, wie Natriumbicarbonat, Natriumchlorid, Kaliumbicarbonat oder Kaliumchlorid ersetzt werden.

Die Tabletten oder Pastillen können noch kleinere Mengen von 0,1 bis 5 Gew.-% an Tablettierungshilfs- und Schmiermittel enthalten, um die Herstellung dieser Tabletten oder Pastillen zu erleichtern. Geeignete Tablettierungshilfsmittel sind pflanzliche Öle, wie Kokosnußöl, Magnesiumstearat Aluminiumstearat, Talkum, Stärke und Carbowax®.

Die Pastillen enthalten 2% Gumme als Grenzflächenmittel, um eine glänzende Oberfläche im Gegensatz zu einer Tablette mit einer glatten Oberfläche zu erzielen. Geeignete nicht-cariogene Gumme sind kappa-Carrageenan, Carboxymethylzellulose, Hydroxyethylzellulose oder Gantrez®.

Die Pastillen oder Tabletten werden gegebenenfalls mit einem Wachs, Schellack, Carboxymethylzellulose, Polyethylen/Maleinsäureanhydrid-Mischpolymeren oder kappa-Carrageenan beschichtet, um die Auflösung der Tabletten oder Pastillen im Mund hinauszögern. Die nicht beschichteten Tabletten oder Pastillen lösen sich langsam auf und geben die aktiven Bestandteile in etwa 3 bis 5 Minuten verzögert ab. Demzufolge ermöglichen die festen erfindungsgemäßen Mundpflegemittel in Tabletten- oder Pastillenform eine verhältnismäßig längere Kontaktzeit zwischen Zahn und den aktiven Bestandteilen.

### Beispiel A.

Um die Wirkung der Speichelenzyme auf die Verhinderung einer HAP-Bildung durch Tetranatriumpyrophosphat (TSPP) zu zeigen, wurde die HAP-Bildung in vitro titrimetrisch mittels einer statischen pH-Wertbestimmung gemessen. Es wurden eine 0,1 M  $\text{CaCl}_2$ - und eine 0,1 M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -Vorratslösung in carbonatfreiem, entsalzten, destillierten Wasser frisch hergestellt zu 23 ml  $\text{CO}_2$ -freiem, entsalzten, destillierten Wasser wurden 1,0 ml der Phosphatausgangslösung und 1,0 ml einer wässrigen Lösung von  $1 \times 10^{-4}$  des zu untersuchenden Zahnstein verhindernden Mittels gegeben und anschließend 1,0 ml der  $\text{CaCl}_2$ -Ausgangslösung zugesetzt, um die Reaktion auszulösen. Die Umsetzung wurde unter Stickstoff bei einem pH-Wert von 7,4 durchgeführt. Der Verbrauch an 0,1 N NaOH wurde automatisch aufgezeichnet, woraus sich die erforderliche Zeit für die Kristallbildung ergab. Die folgende Tabelle A zeigt die Meßergebnisse der zeitlichen Verhinderung des Kristallwachstums in Stunden bei Verwendung von Tetranatriumpyrophosphat (TSPP) als Zahnstein verhinderndes Mittel.

Tabelle A

Zeitliche Verhinderung des Kristallwachstums in Stunden

Wasser	0,8 h
Speichel	0,4 h
Pyrophosphatase	0,3 h
Alkalische Phosphatase	0,0 h

## DE 36 45 147 C 2

Tabelle A zeigt, daß Tetranatriumpyrophosphat in Wasser die HAP-Bildung deutlich verzögert. Jedoch wird die Wirksamkeit dieser Komponente drastisch verringert, wenn Speichel vorhanden ist, was sich durch die kürzere Inhibierungszeit zeigt. Diese Verringerung der Wirksamkeit beruht auf der enzymatischen Hydrolyse von P-O-P-Bindungen.

Bei einer Inkubation dieser Substanz mit Pyrophosphatase und alkalischer Phosphatase wird die Verzögerung deutlich verhindert, was die Ansprechbarkeit der P-O-P-Bindungen gegenüber der Hydrolyse durch Phosphatase zeigt. Es werden im wesentlichen die gleichen Ergebnisse erhalten, wenn man Tetrakaliumpyrophosphat (TKPP) anstelle von TSPP verwendet, wobei beide die gleiche Wirksamkeit gegenüber den P-O-P-Bindungen enthaltenen Pyrophosphationen zeigen.

### Beispiel B

Um die Stabilisierung von Tetranatriumpyrophosphat (TSPP) gegenüber einer enzymatischen Hydrolyse in Gegenwart von Inhibitoren zu zeigen, wurde die enzymatische Hydrolyse in einer 0,1 M Morpholinpropansulfonsäure/NaOH-Pufferlösung mit einem pH-Wert von 7,0 durchgeführt, die 1,3 mg/ml TSPP enthielt. Es wurden neben einem Vergleichsversuch erfindungsgemäße Inhibitoren bis zu einer Endkonzentration von 1 000 ppm Fluoridionen von Natriumfluorid und 0,5% des Natriumsalzes von hydrolysiertem Methoxyethylen/Maleinsäureanhydridcopolymeren im Verhältnis von 1 : 1 mit einem Molekulargewicht von 70000 (Gantrez® S-97 in pharmazeutischer Reinheit) zugesetzt. Anschließend wurden saure Phosphatase, alkalische Phosphatase und anorganische Pyrophosphatase in Mengen gleicher Aktivitäten zugesetzt, um eine gesamte Phosphatase Aktivität von 0,3 Einheiten/ml zu erhalten. Proben der Testlösungen wurden genommen und der Gesamtwert der zur Verfügung stehenden Orthophosphatase in jeder Probe nach 3 Stunden Hydrolyse in 4 N HCl bei 100°C bestimmt. Die Reaktionsmischung wurde bei 37°C unter Schütteln inkubiert, und es wurden jeweils gleiche Anteile im Verlaufe von mindestens 90 Minuten zur Bestimmung von Orthophosphat entnommen. Die folgende Tabelle B zeigt die Ergebnisse an Orthophosphat in Prozent, welches aufgrund der Hydrolyse des Pyrophosphat freigesetzt wurde, wobei als zahnsteinverhinderndes Mittel Tetranatriumpyrophosphat (TSPP) verwendet wurde.

Tabelle B

Freigesetztes Orthophosphat in Prozent nach 90 Minuten	Relative Schutzwirkung in Prozent
Kontrolle mit Inhibitor	
98	58
	41

Tabelle B zeigt, daß nach 90 Minuten Inkubation in Gegenwart von Enzym 98% des zur Verfügung stehenden Orthophosphat von TSPP bei Abwesenheit von Inhibitoren freigesetzt wird. Mit Inhibitoren wird die Hydrolyse der P-O-P-Bindungen im Pyrophosphat (TSPP) um 41% verringert. In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, daß die Enzymaktivitäten bei diesem Versuch mindestens 2 bis 3 mal größer sind als sie üblicherweise im Speichel auftreten. Diese Werte zeigen, daß die erfindungsgemäßen Inhibitoren deutlich die enzymatische Hydrolyse von TSPP verringern. Es werden im wesentlichen die gleichen Ergebnisse erhalten, wenn äquivalente Mengen an TKPP statt des TSPP verwendet werden.

### Beispiel 1 und 2

Es wurden Zahnpflegemittel in Form von Gelen mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt, wobei Beispiel 1 ein weißes opakes Gel und Beispiel 2 ein blaues transparentes Gel ergab:

# DE 36 45 147 C 2

<u>Bestandteile</u>	Beispiel 1 in Gew.%	Beispiel 2 in Gew.%	
<u>Ansatz 1</u>			5
TSPP	1,500	1,500	
TKPP	4,500	4,500	10
Sorbit (70%ige wässrige Lösung)	22,507	22,500	
<u>Ansatz 2</u>			15
Polyethylenglykol (MW 600)	5,000	5,000	
Glycerin	10,500	15,000	20
Iota Carrageenan Gum	0,500	0,450	
Natriumfluorid	0,243	0,243	25
Natriumsaccharin	0,300	0,300	
Natriumsalz eines hydrolysierten Methoxyethylen/Maleinanhydrid-Copolymers (1:1), MW 70 000	1,000	1,000	30
Titaniumdioxid	0,500	-	35
Entsalztes Wasser	31,000	26,607	
Farbstofflösung (1%ig, Blau) --		0,200	40
<u>Ansatz 3</u>			
Siliciumdioxid (ZEO 498)	17,000	16,000	45
Synthetische Kieselsäure (Syloid® 244)	3,000	4,500	
<u>Ansatz 4</u>			50
Natriumlaurylsulfatpulver	1,200	1,200	
Aromastoff	1,000	1,000	55

Die obigen Zusammensetzungen wurden hergestellt, indem man die Bestandteile des Ansatzes 1 als Lösung verarbeitete und getrennt die Bestandteile des Ansatzes 2 mit Ausnahme des Wassers zu einer Dispersion in dem Polyethylenglykol/Glycerin-Feuchthaltemittel vermischte und dann das Wasser zugab. Ansatz 1 und Ansatz 2 wurden dann miteinander vereint, worauf unter Mischen die Ansätze 3 und 4 zugegeben wurden. Die obigen und die folgenden Formulierungen behalten die Antikarieswirkung der Fluoridverbindung und werden durch die anderen Bestandteile im wesentlichen nicht beeinflusst, so daß keine merkbaren Erosionen am Zahn auftreten.

# DE 36 45 147 C 2

## Beispiel 3

Analog Beispiel 1 und 2 wurde eine Zahnpasta gemäß Erfindung aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

Bestandteile	Gewichtsteile
Entsalztes Wasser	37,578
Glycerin	25,000
Siliciumdioxid (Zeo 49B)	21,500
TKPP	4,500
TSPP	1,500
Synthetisches Siliciumdioxid (Sylod®244)	3,000
Natriumlaurylsulfat	1,200
Aromastoffe	1,000
Natriumsalz des hydrolysierten Methoxyethylen/Maleinsäureanhydrid-Copolymeren (1 : 1) MW 70000	1,000
Natriumhydroxid (50%ige Lösung)	1,000
Xanthan-Gum	1,000
Natriumbenzoat	0,500
Titandioxid	0,500
Natriumsaccharin	0,300
Natriumfluorid	0,242

## Beispiel 4

Es wurde eine Pastille der folgenden Zusammensetzung hergestellt.

Bestandteile	Gewichtsteile
Zucker	75-98
Maissirup	1-20
Aromaöl	0,1-1,0
Tablettierhilfsmittel	0,1-5
TKPP und TSPP im Verhältnis 3 : 1	3,5-8
Natriumsalz des hydrolysierten Methoxyethylen/Maleinsäureanhydridcopolymeren (1 : 1) Molekulargewicht 70000	0,05-3
NaF	0,01-0,05
Wasser	0,01-0,2

## Beispiel 5

Es wurde eine weitere Pastille der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Bestandteile	Gew.-%
Natriumsaccharin	0,15
Aromastoffe	0,25
Magnesiumstearat als Tablettierhilfsmittel	0,40
Farbstoff	0,01
Sorbitandisostearat (PEG 40)	1,00
NaF	0,05
Natriumsalz eines hydrolysierten Methoxyethylen/Maleinsäureanhydridcopolymeren (1 : 1) MW 70000	0,30
TKPP und TSPP im Molverhältnis 3 : 1	6,50
Sorbit auf	100

# DE 36 45 147 C 2

## Beispiel 6

Es wurde ein Kaugummi aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

Bestandteile	Gewichtsteile	
Gumbasis	10-50	5
Bindemittel	3-10	
Füllstoff (Sorbit und/oder Mannit)	5-80	
Süßungsmittel	0,1-5	
TKPP und TSPP im Verhältnis 3 : 1	3,5-8	10
Natriumsalz eines hydrolysierten Methoxyethylen/Maleinsäureanhydridcopolymeren (1 : 1), MW 70000	0,1-1,0	
NaF	0,01-0,05	
Aromastoffe	0,1-5	15

Alle oben erwähnten Beispiele für die erfindungsgemäßen Mundpflegemittel zeigen verbesserte nicht-griesige und andere kosmetische Eigenschaften und bewirken in vivo eine verbesserte Verhinderung der Zahnsteinbildung.

## Patentansprüche

1. Zahnpflegemittel in Form einer Zahnpasta, eines Zahngels, eines Zahnpulvers, einer Zahntablette, eines Kaugummis oder einer Lutschtablette, mit einem Gehalt eines oral verträglichen Trägers und einer Zahnstein verbindenden Komponente, dadurch gekennzeichnet, daß es
  - A) etwa 4,3 bis 7 Gew.-% Alkalipyrophosphat, welches, bezogen auf das Gewicht des Zahnpflegemittels, mindestens 4,3 Gew.-% Tetrakaliumpyrophosphat alleine oder in Mischungen mit bis zu 2,7 Gew.-% Tetranatriumpyrophosphat und
  - B) eine Fluorid liefernde Verbindung in einer solchen Menge, die etwa 25 bis 5000 ppm Fluoridionen zur Verfügung stellt, enthält.
2. Zahnpflegemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es 4,3 bis 7 Gew.-% einer Mischung aus Tetrakaliumpyrophosphat und Tetranatriumpyrophosphat in einem entsprechenden Verhältnis im Bereich von 4,3 : 2,7 bis 6 : 1 enthält.
3. Zahnpflegemittel nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 0,4 Gew.-% Dialkalipyrophosphate enthält.
4. Zahnpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 1 Gew.-% Dialkalipyrophosphat enthält.